Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Verlaufsuntersuchungen zur antikonvulsiven Wirkung von Phenytoin in Relation zur Serumkonzentration in der kindlichen Anfallstherapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN MICHAEL DROSTE
aus Obernzell

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0004

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Verlaufsuntersuchungen zur antikonvulsiven Wirkung von Phenytoin in Relation zur Serumkonzentration in der kindlichen Anfallstherapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN MICHAEL DROSTE
aus Obernzell

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Frau Privatdozent Dr. R. Nolte
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. F. Schumm

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
1. Angaben über den therapeutischen Serumkonzentrationsbereich von Diphenylhydantoin	2
1.1 Untersuchungen an Erwachsenen	2
1.2 Untersuchungen an Kindern	6
2. Bedeutung klinischer Parameter (neben Serumkonzentrationen) für die Anfallskontrolle unter DPH-Therapie	7
3. Zusammenfassung der Literaturergebnisse	7
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
1. Therapeutisches Vorgehen in Tübingen	9
2. Patientengut	10
3. Überblick über die Therapieergebnisse	13
3.1 Therapieform	13
3.2 Antikonvulsive Wirkung	14
3.3 Nebenwirkungen	14
3.4 Intoxikationserscheinungen	15
4. Zur Beziehung zwischen DPH-Serumkonzentrationsbereich und Anfallshäufigkeit ohne Berücksichtigung individueller Kranheits- und Therapieverläufe	15
4.1 Population	15
4.2 Methode	16
4.3 Beziehung zwischen Anfallsfreiheit und Serumkonzentrationsbereich	17
4.4 Beziehung zwischen Abnahme der Anfallshäufigkeit und Serumkonzentrationsbereich	20
4.5 Ergebnisse der Untersuchung	23

Seite

5. Untersuchung über die Beziehung zwischen DPH-Serumkonzentrationsbereich und Anfallshäufigkeit, ausgehend von individuellen Krankheits- und Therapieverläufen 24
5.1 Population 25
5.2 Methode 25
5.3 Analyse individueller Krankheits- und Therapieverläufe 25
5.4 Gruppierung nach unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie 37
5.5 Beziehung zwischen Ätiologie und Therapieeffekt 40
5.6 Beziehung zwischen Anfallstyp und Therapieeffekt 42
5.7 Ergebnisse der Untersuchung 45

IV. DISKUSSION
1. Literatur 47
1.1 Der Wert von DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen in der Langzeittherapie anfallskranker Patienten 47
1.2 Angaben über den therapeutischen Bereich von DPH 48
2. Eigene Untersuchungen 50
2.1 Der therapeutische Bereich von Phenytoin 50
2.2 Bedeutung klinischer Parameter neben Serumkonzentrationen auf die Anfallskontrolle unter DPH-Therapie 50
2.2.1 Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf eine DPH-Therapie 51
2.2.2 Beziehung zwischen dem Anfallstyp und dem Ansprechen auf eine DPH-Therapie 52
3. Konsequenzen für die Therapieführung 52

V. ZUSAMMENFASSUNG 54
LITERATUR 55

I. EINLEITUNG

An der Universitätskinderklinik Tübingen werden seit 1972 mit einer gaschromatographischen Micromethode (6) die Diphenylhydantoin (DPH)-Serumspiegel bei anfallskranken Kindern unter DPH-Therapie routinemäßig bestimmt.

DPH-Serumspiegel-Bestimmungen sind ein wichtiges Hilfsmittel bei der Langzeit-Therapie von anfallskranken Kindern mit DPH, wegen der großen interindividuellen Schwankungsbreite der Dosis-Serumspiegel-Relation sowie der nichtlinearen intraindividuellen Dosis-Serumspiegel-Relation bei Dosisänderungen. Dieses spielt vor allem bei Kindern eine Rolle, da im Laufe des Wachstums häufig Dosisänderungen durchgeführt werden müssen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick geben über den Verlauf von Langzeit-Therapien mit DPH bei ambulanten Patienten, die in der Zeit von Mitte 1972 bis Mitte 1978 an der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt wurden. Insbesondere soll auf das Verhältnis zwischen DPH-Serumkonzentration und Anfallskontrolle eingegangen werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Angaben über den therapeutischen Serumkonzentrationsbereich von Diphenylhydantoin

1.1 Untersuchungen an Erwachsenen

Diphenylhydantoin wurde 1938 durch Merritt und Putnam als Antikonvulsivum eingeführt. 1956 veröffentlichten Plaa und Hine sowie Dill, Kazenko, Wolf und Glazko erstmals spektrophotometrische Methoden zur Bestimmung von DPH-Konzentrationen im Serum. Diese Methoden wurden im Folgenden weiterentwickelt, so daß heute unter anderem gaschromatographische Methoden zur DPH-Serumkonzentrationsbestimmung angewandt werden (6).

Buchthal u.a. veröffentlichten 1960 eine erste Studie über das Verhältnis von DPH-Serumkonzentration und Anfallskontrolle (5). Sie zeigten an Hand von 12 stationär behandelten erwachsenen Patienten, deren Krankheitsverlauf sie über 2 Monate beobachteten, daß Anfallskontrolle erst bei Serumkonzentrationen über 10 mg/l erreicht wurde. Dieser, an Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf mit 3 - 4 Grand-mal-Anfällen pro Woche ermittelte notwendige Serumspiegelbereich war der Richtwert für die folgenden Arbeiten.

In einer prospektiv angelegten Studie untersuchte Lund (16) 32 erwachsene ambulante Patienten. 14 der 32 Patienten hatten Grand-mal Anfälle, die übrigen 18 partiale Anfälle mit komplexer Symptomatologie und teilweise sekundärer Generalisierung. Das Durchschnittsalter betrug 33 Jahre (15 - 68 Jahre).

Es wurden über 3 Jahre monatlich oder jeden 2. Monat DPH-Serumkonzentrationen bei den einzelnen Patienten

bestimmt. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betrugen:

- im ersten Jahr der Studie 6,1 ± 2,9 mg/l, nach Dosissteigerung bei jedem Patienten
- im zweiten Jahr 11,7 ± 3,3 mg/l und nach erneuter Dosissteigerung
- im dritten Jahr 15,0 ± 2,5 mg/l.

Die Anfallshäufigkeit sank signifikant von durchschnittlich 5,8 A n f ä l l e n im ersten Jahr auf 4,1 A n f ä l l e im zweiten Jahr und 1,6 A n f ä l l e im dritten Jahr der Studie.

Die Arbeit zeigt, daß bei einem ambulanten Patientenkollektiv die Anfallshäufigkeit mit steigenden DPH-Serumkonzentrationen abnimmt. Der Arbeit ist zu entnehmen, ohne daß speziell darauf hingewiesen wurde, daß einige Patienten bereits im ersten Jahr der Studie mit DPH-Serumspiegeln unter 10 mg/l anfallsfrei waren. Aus methodischen Gründen wurde bei diesen Patienten jedoch trotzdem die DPH-Dosis erhöht.

Deonna u.a. berichteten in ihrer Arbeit (9) über 44 ambulante Patienten unter DPH-Therapie, bei denen der Therapieerfolg wie folgt eingestuft wurde:

sehr gut : Abnahme der Anfallsfrequenz um mindestens 80 %
recht gut: Abnahme der Anfallsfrequenz um 50 - 80%
schlecht : Abnahme der Anfallsfrequenz um 50 %

Bei diesen 44 Patienten wurde in einem Zeitraum von 18 Monaten 60 DPH-Serumspiegel-Bestimmungen durchgeführt. Von 24 bestimmten Serumkonzentrationen bei Patienten mit "sehr gutem" Therapieerfolg lagen 20 DPH-Serumspiegel zwischen 3 und 10 mg/l und die übrigen 4 Bestimmungen über 10 mg/l. Bei Patienten mit "recht guter" Anfallskontrolle lagen 16 der 22

bestimmten DPH-Serumspeigel im Bereich zwischen 3 und 10 mg/l. Da bei Serumkonzentrationen über 20 mg/l Intoxikationserscheinungen beobachtet wurden, forderten die Autoren als therapeutischen DPH-Serumspiegelbereich Konzentrationen zwischen 3 und 20 mg/l.

Unter der Annahme, daß die notwendigen therapeutischen Serumkonzentrationen am Beginn einer antikonvulsiven Therapie sich von den notwendigen Konzentrationen im weiteren Therapieverlauf unterscheiden könnten, untersuchten Chadwick u.a. (8) 31 n i c h t v o r b e h a n d e l t e Anfallspatienten während den ersten, durchschnittlich 14,7 Monaten unter DPH-Therapie. Die Patienten waren zwischen 14 und 72 Jahre alt.

10 Patienten wurden anfallsfrei mit DPH-Serumkonzentrationen unter 10 mg/l, dem gegenüber hatten
11 Patienten noch Anfälle bei Serumkonzentrationen unter 10 mg/l. 6 dieser Patienten wurden dann bei Serumkonzentrationen über 10 mg/l anfallsfrei.
3 Patienten hatten weiterhin Anfälle bei DPH-Serumkonzentrationen über 10 mg/l.
7 Patienten hatten ausschließlich DPH-Serumkonzentrationen über 10 mg/l und waren unter dieser Therapie anfallsfrei.

26 Patienten hatten Grand-mal-Anfälle. An diesen konnte eine signifikante Abnahme der Anfallsfrequenz unter einer DPH-Therapie mit Serumkonzentrationen unter 10 mg/l gegenüber dem Zeitraum vor Therapie festgestellt werden. Bei Serumkonzentrationen über 10 mg/l war eine weitere signifikante Abnahme der Anfallsfrequenz zu beobachten.

Von den insgesamt 31 Patienten wurden von den Autoren 25 Patienten über einen Gesamtzeitraum von durchschnittlich 42 Monaten (12 - 59 Mon.) weiter beobachtet (24). 20 dieser Patienten waren auch in der Langzeitbeobachtung anfallsfrei. 8 Patienten waren anfallsfrei bei DPH-Serumkonzentrationen $<$ 10 mg/l.
12 Patienten waren anfallsfrei bei DPH-Serumkonzentrationen zwischen 10 und 20 mg/l, von diesen hatten 10 Patienten Anfälle bei Serumkonzentrationen $<$ 10 mg/l.
2 Patienten hatten weiterhin Anfälle bei Serumkonzentrationen $<$ 10 mg/l.
3 Patienten hatten weiterhin Anfälle bei Serumkonzentrationen zwischen 10 und 20 mg/l.

Schmidt und Janz (27) untersuchten 102 mit DPH behandelte Patienten im Alter von 39 $\pm$ 16 Jahren. 56% der Patienten hatten Grand-mal-Anfälle, 27% partiale Anfälle und 10% kombinierte Anfälle. Sie definierten ein Therapieziel und untersuchten die Patienten daraufhin, ob und mit welchen Serumkonzentrationen sie dieses Ziel erreichten. An 15 Patienten konnte der notwendige initiale DPH-Serumkonzentrationsbereich ermittelt werden. Diese Patienten hatten bei Konzentrationen von 10,36 $\pm$ 5,49 mg/l noch Anfälle, während sie bei Konzentrationen von 16,06 $\pm$ 5,68 mg/l anfallsfrei wurden. 32 Patienten, die bereits mehrere Jahre unter Therapie anfallsfrei waren, hatten Serumkonzentrationen von 7,84 $\pm$ 5,45 mg/l. 47 Patienten erreichten des Therapieziel nicht. Sie hatten DPH-Serumkonzentrationen von 12,78 $\pm$ 7,89 mg/l. Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, daß die zum Erreichen von Anfallskontrolle notwendigen Serumkonzentrationen höher sind (16,06 $\pm$ 5,68 mg/l) als die Serumkonzentrationen, die notwendig sind um ein einmal erreichtes Therapieziel zu unterhalten (7,84 $\pm$ 5,45 mg/l).

1.2 Untersuchsuchungen an Kindern

Es gibt nur wenige Untersuchungen über die Relation von Anfallskontrolle und DPH-Serumkonzentrationen, die an Kindern angestellt wurden.

Borofsky u.a. beobachteten 1 Jahr lang Kinder im Alter von 0 bis 20 Jahren (4). An 10 Kindern konnte eine klare Relation zwischen der Höhe der DPH-Serumkonzentrationen und Anfallskontrolle gezeigt werden. In der Regel hatten diese Kinder bei Serumkonzentrationen unter 10 mg/l noch Anfälle, während sie bei Konzentrationen über 10 mg/l anfallsfrei wurden.

22 Kinder waren von Beginn der Therapie an anfallsfrei. Von diesen hatten 16 DPH-Serumspiegel unter 10 mg/l. 13 Kinder zeigten keinen ausreichenden Therapieerfolg. 6 dieser Kinder hatten DPH-Serumspiegel über 10 mg/l. Die Autoren folgerten aus diesem Ergebnis, daß bei jedem Kind eine individuell notwendige DPH-Serumkonzentration besteht und daß ein allgemeingültiger "therapeutischer" Serumkonzentrationsbereich für DPH nicht aufgestellt werden kann.

Norell u.a. (23) beobchteten 121 Kinder im Alter von 1 - 18 Jahren während eines Jahres unter DPH-Therapie. In diesem Zeitraum wurden 380 Serumspiegelbestimmungen vorgenommen. 187 Serumspiegel wurden daraufhin untersucht, ob die Kinder zum Zeitpunkt der Serumspiegelbestimmung anfallsfrei waren. Bei DPH Serumkonzentrationen unter 12 mg/l waren bei 26 Bestimmungen die Kinder anfallsfrei, während bei 50 Bestimmungen die Kinder Anfälle hatten. Über 12 mg/l waren die Kinder bei 73 Bestimmungen anfallsfrei, während sie bei 38 Bestimmungen Anfälle hatten.

Die Autoren forderten auf Grund ihrer Ergebnisse für anfallskranke Kinder DPH-Serumkonzentrationen zwischen 12 und 24 mg/l für einen ausreichenden Therapieerfolg.

2. Bedeutung klinischer Parameter (neben Serumkonzentrationen) für die Anfallskontrolle unter DPH-Therapie

Verschiedene Autoren untersuchten, ob die Art der Anfälle vor Therapie oder die "Schwere" der Erkrankung einen Einfluß auf des Ansprechen bei einer DPH-Therapie haben.

Der Anfallstyp hat nach Ansicht von Schmidt und Janz (27) keinen Einfluß auf die zur Erzielung von Anfallsfreiheit notwendige initiale DPH-Serumkonzentration. Dem gegenüber berichtete Norell u.a. (23) darüber, daß Kinder mit Grand-mal-Anfällen eher auf eine DPH-Therapie ansprechen, als Kinder mit partialen Anfällen. Beide Arbeitsgruppen (Schmidt/Janz (27) und Norell u.a. (23)) berichten übereinstimmend darüber, daß Patienten mit "schwerem" Krankheitsverlauf schlechter auf eine DPH-Therapie ansprachen, als Patienten mit "mildem" Krankheitsverlauf. Patienten mit "schwerem" Krankheitsverlauf benötigen durchschnittlich hohe DPH-Serumkonzentrationen um Anfallskontrolle zu erreichen. Als Parameter für die Einteilung in schwere und milde Krankheitsverläufe wurde jeweils die Anzahl der Anfälle vor Therapie gewählt.

3. Zusammenfassung der Literaturergebnisse

Übereinstimmung besteht in fast allen vorliegenden Arbeiten darüber, daß mit steigender DPH-Serumkonzentration bessere Anfallskontrolle erzielt werden kann. Diese Tatsache wird besonders deutlich in der einzigen prospektiven von Lund durchgeführten Studie

dokumentiert. Die Höhe des als "therapeutisch" angegebenen Bereichs ist nach oben begrenzt durch den "toxischen" Bereich, der bei den meisten Autoren ab 20 - 25 mg/l angesetzt wird. Er kann jedoch stärker variieren (3).

Allen Arbeiten ist zu entnehmen, ohne daß im Einzelfall gesondert darauf hingewiesen wurde, daß einzelne Patienten mit DPH-Serumkonzentrationen unter 10 mg/l anfallsfrei wurden. Diese Tatsache wird jedoch von den einzelnen Autoren unterschiedlich bewertet. Die Mehrzahl der Autoren fordert einen auch nach unten begrenzten "therapeutischen" Serumkonzentrationsbereich von 10 - 20 mg/l (z.B. Lund (16) oder Schmidt/Janz (27) bzw. 12 - 25 mg/l (Norell u.a. (23). Andere Autoren lehnen einen allgemeingültigen, als "therapeutisch" anzusehenden DPH-Serumspiegel ab (z.B. Borofsky (4) oder setzen die untere Grenze des "therapeutischen" Bereichs erheblich niedriger an (z.B. Deonna u.a. (9) mit 3 - 20 mg/l).

Über den Einfluß des Anfalltyps auf die Anfallskontrolle unter DPH-Therapie bestehen bisher in der Literatur keine übereinstimmenden Angaben. Allgemein anerkannt ist, daß die "Schwere" der Erkrankung das Ansprechen auf eine DPH-Therapie beeinflußt.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Therapeutisches Vorgehen in Tübingen

An der Universitätskinderklinik Tübingen wurden anfallskranke Kinder, falls sie mit DPH behandelt wurden, am Beginn der Therapie mit einer Dosis von ca. 160 - 180 mg/m^2 Körperoberfläche Diphenylhydantoin (Zentropil^R oder Phenhydan^R) eingestellt. Mit dieser Dosis wird erfahrungsgemäß in der Mehrzahl der Fälle ein Serumkonzentrationsbereich von 5 - 15 mg/l erzielt (22). Ca. 14 Tage bis 1 Monat nach Therapiebeginn wurden die Kinder wieder einbestellt, zur Kontrolle des Serumspiegels. Im weiteren Verlauf der Behandlung wurden durchschnittlich alle 6 Monate, im Falle weiterer Anfälle unter Therapie oder sonstiger Komplikationen in kürzeren Zeitabständen, Kontrolluntersuchungen vorgenommen. In der Regel wurde bei jeder Kontrolluntersuchung ein DPH-Serumspiegel bestimmt.

Falls unter der Therapie weiterhin Anfälle auftraten, wurde, solange der Serumspiegel unter 20 mg/l lag, die Dosis erhöht oder bei Verdacht auf eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme zur korrekten Einnahme ermahnt und diese entsprechend kontrolliert. Falls innerhalb des genannten Bereiches weiterhin Anfälle auftraten, wurde entweder zu einer Kombinationstherapie mit einem anderen Antikonvulsivum übergegangen oder auf eine Carbamazepin-Monotherapie umgestellt. Zur DPH-Serumkonzentrationsbestimmung wurde eine gaschromatographische Micromethode angewandt (6).

2. Patientengut

Wir untersuchten die Krankheitsverläufe von 86 anfallskranken Kindern unter DPH-Therapie, bei denen im Zeitraum von Mitte 1972 bis Mitte 1978 mindestens 3 DPH-Serumspiegel in einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten bestimmt wurden. Die Gesamtbeabachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die individuelle Beabachtungsdauer betrug mindestens 1 Jahr.

Von 86 Kindern waren 49 männlich und 37 weiblich. Das mittlere Alter unter Therapie betrug 8 $^{2}/_{12}$ Jahre. Die Kinder wurden durchschnittlich 34 Monate unter Therapie beobachtet und in diesem Zeitraum wurde durchschnittlich 11mal die DPH-Serumkonzentrationen bestimmt (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Angaben über das Alter und den Beobachtungszeitraum

Manifestationsalter des Anfallleidens	4 $^{11}/_{12}$ Jahre $\pm$ 3 $^{3}/_{12}$ Jahre (0 $^{6}/_{12}$ - 13 $^{5}/_{12}$ Jahre)
Alter bei Therapiebeginn	6 $^{9}/_{12}$ Jahre $\pm$ 2 $^{8}/_{12}$ Jahre (2 $^{2}/_{12}$ - 12 $^{11}/_{12}$ Jahre)
mittleres Alter unter Therapie	8 $^{2}/_{12}$ Jahre $\pm$ 2 $^{8}/_{12}$ Jahre (2 $^{9}/_{12}$ - 14 $^{2}/_{12}$ Jahre)
Beobachtungszeitraum	34 Monate $\pm$ 14 Monate (12 - 72 Monate)
Anzahl der DPH-Serumkon.-bestimmungen	11,0 $\pm$ 5,8 Bestimmungen (3 - 38 Bestimmungen)

55% der Kinder hatten vor Beginn der DPH-Therapie ausschließlich Grand-mal-Anfälle, 31% ausschließlich partiale Anfälle. 14% der Kinder hatten sowohl partiale als auch generalisierte Anfälle vor Therapie (s. Tab. 2). Diese Verteilung nach dem Anfallsbild entspricht in etwa der bei anderen Autoren angegebenen (vgl. (27) und (8)).

Tabelle 2: Klassifikation der Anfälle der 86 Kinder vor DPH-Therapie

ausschließlich Grand-mal-Anfälle	47 Kinder	55 %
- davon vorwiegend atonisch	7 Kinder	
ausschließlich partiale Anfälle mit komplexer Symtomatologie	22 Kinder	25 %
- davon mit sekundärer Generalisierung	4 Kinder	
ausschließlich partiale Anfälle mit elementarer Symptomatologie	5 Kinder	6 %
- davon mit sekundärer Generalisierung	2 Kinder	
verschiedene Anfälle vor Therapie	12 Kinder	14 %
- davon GM-Anfälle und part. Anfälle mit komplexer Symptomatologie	6 Kinder	
GM-Anfälle und part. Anfälle mit komplexer Symptomatologie und part. Anfälle mit elementarer Symptomatologie	2 Kinder	
GM-Anfälle und part. Anfälle mit elementarer Symptomatologie	4 Kinder	

32 der 86 Kinder, entsprechend 37%, hatten auf Grund der Anamnese, der klinischen Untersuchung, sowie der weitergehenden Diagnostik sichere oder zumindest sehr wahrscheinliche Hinweise auf eine cerebral-organische Vorschädigung. Die übrigen 54 Kinder zeigten

keine oder allenfalls diskrete Auffälligkeiten, die auf eine cerebral-organische Schädigung hinweisen könnten. In Tabelle 3 und 4 sind die wesentlichen klinisch-anamnestischen Befunde tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 3: Übersicht über mögliche ätiologisch bedeutsame Faktoren

Anfallskrankheiten bzw. Fieberkrämpfe in der Familienanamnese	29 Kinder
Auffälligkeiten in der perinatalen Eigenanamnese	18 Kinder
- davon möglicherweise ätiologisch bedeutsam	10 Kinder
und wahrscheinlich ätiologisch bedeutsam	8 Kinder
Auffälligkeiten in der frühkindlichen Entwicklung	29 Kinder
- davon überwiegend motorisch retardiert	3 Kinder
und überwiegend geistig retardiert	4 Kinder
und motorisch und geistig retardiert	22 Kinder
ätiologisch bedeutsame Vorerkrankungen	40 Kinder
- sicherer ZNS-Infekt	5 Kinder
möglicher ZNS-Infekt	3 Kinder
wahrscheinlich bedeutsames Trauma	4 Kinder
möglich bedeutsames Trauma	15 Kinder
andere schwere Erkrankungen	13 Kinder

Tabelle 4: Übersicht über diagnostische Befunde

Neurologische Untersuchung:	unauffälliger Befund	36 Kinder
	diskret auffälliger Befund (z.B. minimale Hemisympt.)	35 Kinder
	deutlich auffällige Befunde (z.B. Hemiparese)	15 Kinder
	- davon Tetraparesen	4 Kinder
Röntgen des Schädels:	unauffälliger Befund	53 Kinder
	diskret auffälliger Befund	9 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	1 Kind
Luftencephalographie:	unauffälliger Befund	2 Kinder
	diskret auffälliger Befund	8 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	4 Kinder
CT des Schädels:	unauffälliger Befund	13 Kinder
	diskret auffälliger Befund	15 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	7 Kinder
Echoencephalographie:	unauffälliger Befund	37 Kinder
	diskret auffälliger Befund	8 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	5 Kinder
Nierenszintigraphie:	unauffälliger Befund	41 Kinder
	diskret auffälliger Befund	2 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	2 Kinder
Carotisangiographie:	unauffälliger Befund	2 Kinder
	diskret auffälliger Befund	2 Kinder
	deutlich auffälliger Befund	2 Kinder

17 der 86 Kinder besuchten eine Sonderschule bzw. einen Sonderkindergarten. Weitere 10 Kinder hatten in Grund- oder Hauptschule sehr große Schwierigkeiten, so daß ein Wechsel in eine Sonderschule diskutiert wurde. Demgegenüber standen nur 5 Kinder, die eine Realschule oder ein Gymnasium besuchten. Von 63 Kindern, bei denen gezielt danach gefragt wurde, wiesen 32 Kinder Verhaltensauffälligkeiten auf.

3. Überblick über die Therapieergebnisse

3.1 Therapieform

56 der 86 Kinder erhielten während des gesamten Beobachtungszeitraumes eine D P H - M o n o - t h e r a p i e , 19 weitere Kinder erhielten zumindest zeitweilig während des Beobachtungszeit-

raumes eine DPH-Monotherapie (davon 11 Kinder die überwiegende Zeit). Die übrigen 11 Kinder wurden ausschließlich mit einer K o m b i n a t i o n s - t h e r a p i e behandelt. 82 der 86 Kinder waren nicht vorbehandelt, die übrigen 24 Kinder wurden vor Beginn des Beobachtungszeitraumes in unterschiedlicher Weise antikonvulsiv behandelt.

3.2 Antikonvulsive Wirkung

Insgesamt konnte unter DPH-Therapie bei 64 der 86 Kinder, entsprechend 74%, eine deutliche A b n e h m e d e r A n f a l l s f r e q u e n z beobachet werden, bis hin zur völligen Anfallsfreiheit über Jahre. Bei den restlichen 22 Kindern konnte kein oder kaum ein Effekt der DPH-Therapie auf die Anfallshäufigkeit beobachtet werden.

3.3 Nebenwirkungen

Für eine DPH-Therapie typische Nebenwirkungen wurden bei 33 Kindern, entsprechend 38% der Gesamtzahl, beobachtet (s. Tab. 5). Jedoch mußte die Therapie in keinem Fall auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Tabelle 5: Nebenwirkungen unter DPH-Therapie

Gingivahyperplasie	27 Kinder	31%
erhöhte alkalische Phosphatase*	20 Kinder	23%
Struma**	11 Kinder	13 %
Hypertrichose	6 Kinder	7%
allergisches Exanthem***	2 Kinder	2%

*In keinem Fall bestand eine Osteoporose oder Rachitis

**Tübingen ist ein endemisches Kropfgebiet, so daß nicht alle Strumen als alleinige Nebenwirkung der DPH-Therapie gewertet werden dürfen.

***Bei diesen beiden Kindern ging das Exanthem nach umsetzen von Zentropil^{R} auf Phenhydan^{R} bzw. umgekehrt zurück.

3.4 Intoxikationserscheinungen

Bei 26 der 86 Kinder kam es im Laufe der Therapie insgesamt 34mal zu Intoxikationserscheinungen. Dabei hatten 4 Kinder sehr diskrete klinische Intoxikationserscheinungen bei DPH-Serumkonzentrationen unter 20 mg/l. Die Intoxikationserscheinungen äußerten sich vorwiegend (25mal) als Gangstörungen und/oder Ataxie. 17mal waren Augensymptome wie Doppelbilder und Nystagmus nachzuweisen. Sämtliche Intoxikationserscheinungen waren voll reversibel.

Legt man die durchschnittliche Beobachtungsdauer von 34 Monaten zu Grunde, so betrug die Wahrscheinlichkeit, daß ein Kind während eines Jahres unter DPH-Therapie Intoxikationserscheinungen hatte, 14% in diesem Patientengut.

4. Zur Beziehung zwischen DPH-Serumkonzentrationsbereich und Anfallshäufigkeit ohne Berücksichtigung individueller Krankheits- und Therapieverläufe

Hier sollte, ohne Berücksichtigung des individuellen Krankheits- bzw. Therapieverlaufs, untersucht werden, welchen Effekt verschiedene DPH-Serumkonzentrationen auf die Anfallshäufigkeit haben.

4.1 Population

In diesen Teil der Untersuchung gingen nur die Kinder ein, die

- vor der Therapie mehr als einen Anfall hatten,
- vor Beginn des Beobachtungszeitraumes nicht antikonvulsiv behandelt wurden und
- ausschließlich mit einer DPH-Monotherapie behandelt wurden. (Kinder, die im Laufe der

Therapie eine Kombinationstherapie bekamen, also nur bis zu dem Zeitpunkt, zu dem sie das zusätzliche Antikonvulsivum bekamen.)

Diese Voraussetzungen erfüllten 47 Kinder.

20 dieser Kinder hatten vor Therapie generalisierte Anfälle.

22 der Kinder hatten vor Therapie partiale Anfälle,
- davon 19 Kinder partiale Anfälle mit komplexer Symptomatologie und 3 Kinder partiale Anfälle mit elementarer Symptomatologie.

5 Kinder hatten sowohl generalisierte als auch partiale Anfälle vor Therapie.

4.2 Methode

Es wurde bei den 47 Kindern die Anfallshäufigkeit pro Monat vor Therapie (vom Zeitpunkt des 1. Anfalls bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns) verglichen mit der Anfallshäufigkeit in den Monaten mit verschiedenen DPH-Serumkonzentrationen unter Therapie. Die DPH-Serumkonzentrationen wurden in folgende Bereiche eingeteilt:

0 - 8 mg/l
8 - 16 mg/l
16 - 24 mg/l
über 24 mg/l

Es wurde bei jedem Kind jeder Monat unter Therapie betrachtet, für diesen Monat die Anfallshäufigkeit angegeben und für den Monat der DPH-Serumspiegel angenommen, der in diesem Monat erstellt wurde, bzw. der Spiegel, der im kürzesten Zeitraum vor oder nach dem Monat erstellt wurde, vorausgesetzt, daß

- zwischenzeitlich keine Therapieänderung vorgenommen wurde und
- der Zeitraum nicht länger als 3 Monate betrug.

Somit wurde für jeden Monat, in dem kein Spiegel erstellt wurde, der wahrscheinlichste Spiegel für diesen Monat angenommen.Die Monate, die obige Bedingungen nicht erfüllten, wurden nicht berücksichtigt.

Es sollte damit untersucht werden, bei wieviel Kindern in den Monaten, in denen eine bestimmte DPH-Serumkonzentration vorlag, eine k l i n i s c h r e l e v a n t e Abnahme der A n f a l l s - f r e q u e n z zu beobachten war.

4.3 Beziehung zwischen Anfallsfreiheit und Serumkonzentrationsbereich

Von 42 Kindern, die Monate mit DPH-Serumspiegeln zwischen 0 und 8 mg/l hatten, waren 8 Kinder, entsprechend 19%, in diesen Monaten anfallsfrei.
38 Kinder hatten Monate mit DPH-Serumspiegeln zwischen 8 und 16 mg/l. Von diesen waren 19 Kinder, entsprechend 50%, in den entsprechenden Monaten anfallsfrei. 12 von 22 Kinder, entsprechend 54%, waren in den Monaten mit DPH-Serumspiegeln zwischen 16 und 24 mg/l anfallsfrei. 8 Kinder hatten Monate mit DPH-Serumspiegeln über 24 mg/l. Von diesen waren 4 Kinder, entsprechend 50%, in den entsprechenden Monaten anfallsfrei.

In den Abbildungen 1 und 2 werden diese Verhältnisse graphisch dargestellt.

Abb.: 1 Gesamtzahl der Kinder, die während des Beobachtungszeitraumes Monate mit einer bestimmten DPH-Serumkonzentration hatten, sowie (schraffiert) der Anteil der Kinder, die in diesen Monaten anfallsfrei waren.

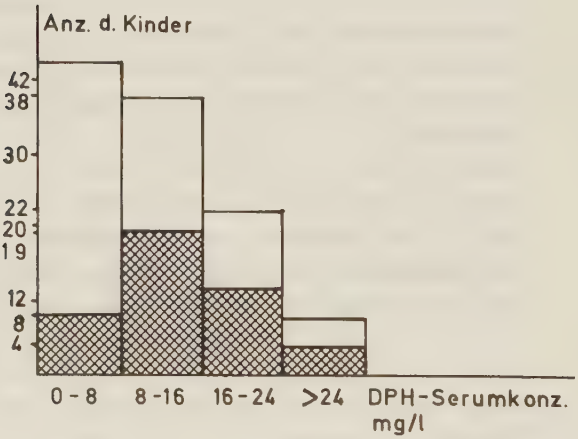
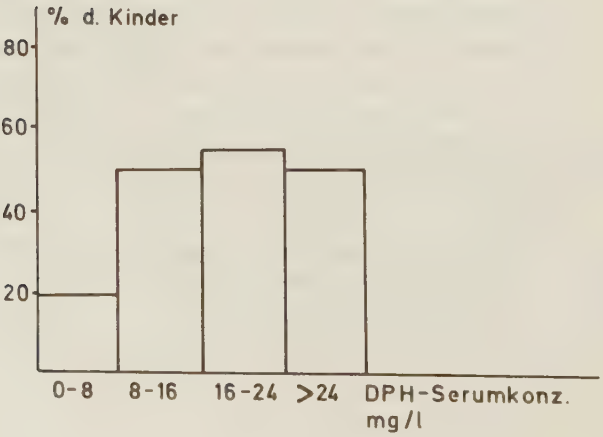


Abb.: 2 Relative Häufigkeit der Kinder, die in den Monaten mit einer bestimmten DPH-Serumkonzentration anfallsfrei waren, von der Gesamtzahl der Kinder, die während des Beobachtungszeitraums Monate mit der bestimmten DPH-Serumkonzentration hatten.



Außerdem ergab die Analyse, daß Kinder, die in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen aus einem Serumspiegelbereich anfallsfrei waren, wenn sie Monate mit DPH-Serumkonzentrationen aus einem höheren Bereich hatten, auch während dieser Monate anfallsfrei waren.

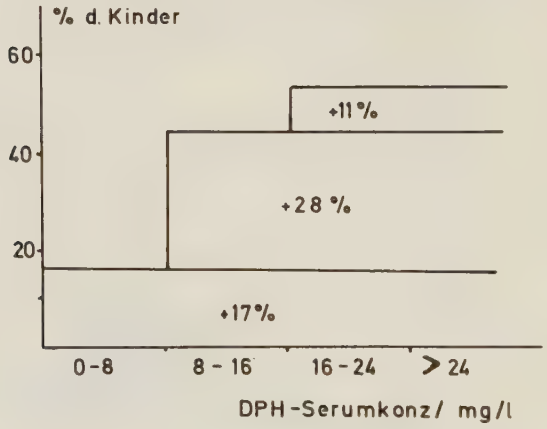
Da nicht alle Kinder Monate mit DPH-Serumkonzentrationen aus allen 4 Serumspiegelbereichen hatten, ist es von Interesse zu sehen, wieviele Kinder in einem Serumspiegelbereich zusätzlich anfallsfrei waren, also in einem niedrigeren Serumkonzentrationsbereich noch nicht berücksichtigt wurden.

Es zeigten:

- 8 der 47 Kinder, entsprechend 17%, Anfallsfreiheit in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen unter 8 mg/l
- 13 weitere Kinder, entsprechend 28%, Anfallsfreiheit in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen zwischen 8 und 16 mg/l
- 5 weitere Kinder, entsprechend 11%, Anfallsfreiheit in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen zwischen 16 und 24 mg/l
- kein weiteres Kind Anfallsfreiheit in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen über 24 mg/l

Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Abb. 3: Kumulative Häufigkeit der Kinder, die in den Monaten mit bestimmten DPH-Serumkonzentrationen anfallsfrei waren (s.Text).



4.4 Beziehung zwischen Abnahme der Anfallshäufigkeit und Serumkonzentrationsbereich

Da Kontrolle eines Anfalleidens nicht unbedingt gleichbedeutend sein muß mit vollständiger Anfallsfreiheit, sollten die Kinder daraufhin untersucht werden, ob sie in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen aus den 4 verschiedenen Serumspiegelbereichen eine klinisch bedeutsame Abnahme der Anfallsfrequenz um 80% gegenüber der Anfallsfrequenz vor Therapie hatten.

Eine solche Abnahme der Anfallsfrequenz um 80% zeigten 22 der 42 Kinder in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen zwischen 0 und 8 mg/l, 31 der 38 Kinder in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen zwischen 8 und 16 mg/l, 16 der 22 Kinder in den Monaten mit DPH-Serumkonzentrationen zwischen 16 und 24 mg/l, und 6 der 8 Kinder in den Monaten mit

DPH-Serumkonzentrationen über 24 mg/l. Dies ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die Abbildung 5 zeigt den prozentualen Anteil der Kinder mit Abnahme derAnfallshäufigkeit um 80% von der Zahl der Kinder, die Monate mit DPH-Serumkonzentrationen aus den verschiedenen Serumspiegelbereichen hatten.

Abb. 4: Gesamtzahl der Kinder, die während des Beobachtungszeitraums Monate mit einer bestimmten DPH-Serumkonzentration hatten, sowie (schraffiert) der Anteil der Kinder, die in diesen Monaten eine Abnahme der Anfallshäufigkeit um 80% gegenüber dem Zeitraum vor der Therapie zeigten.

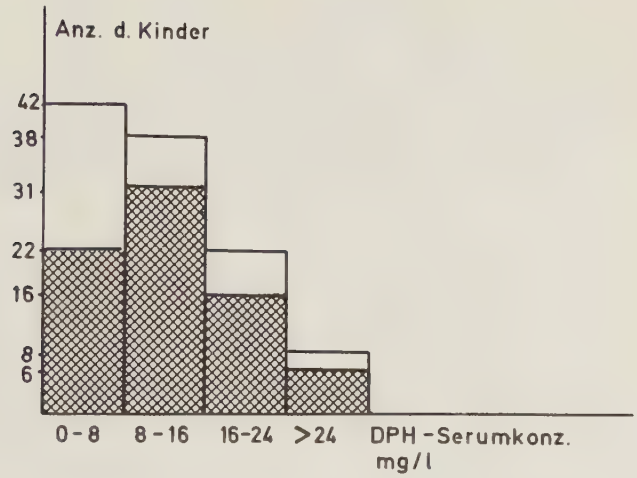
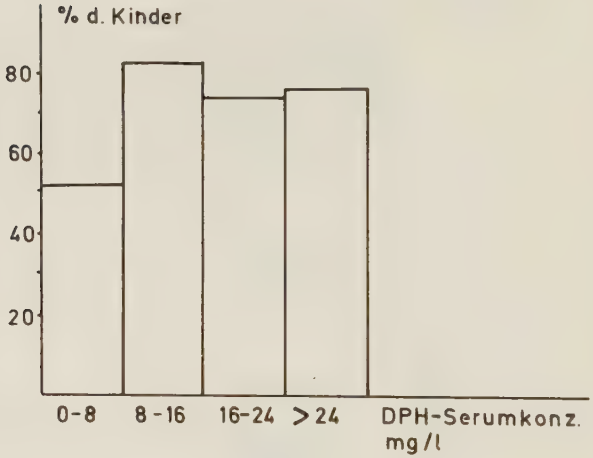


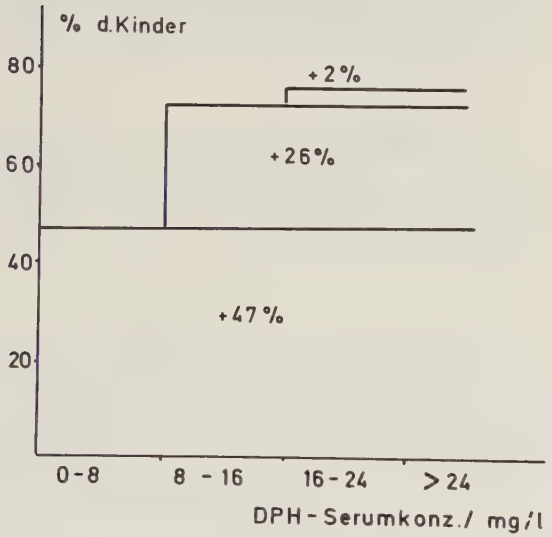
Abb.: 5 Relative Häufigkeit der Kinder, die in den Monaten mit einer bestimmten DPH-Serumkonzentration eine Abnahme der Anfallshäufigkeit um 80% gegenüber dem Zeitraum vor der Therapie zeigten, von der Gesamtzahl der Kinder, die während des Beobachtungszeitraums Monate mit der bestimmten DPH-Serumkonzentration hatten.



Auch für eine Abnahme der Anfallsfrequenz um 80% gilt: Kinder mit Abnahme der Anfallsfrequenz um 80% in einem niedrigen DPH-Serumkonzentrationsbereich zeigten einen solchen Therapieeffekt auch in Monaten mit höheren Serumkonzentrationen.

Die Abbildung 6 stellt in Analogie zu Abbildung 3 den Prozentsatz der Kinder dar, die im jeweiligen Serumspiegelbereich zusätzlich eine Abnahme der Anfallsfreuquenz um 80% zeigten.

Abb. 6: Kumulative Häufigkeit der Kinder, die in den Monaten mit bestimmten DPH-Serumkonzentrationen eine Abnahme der Anfallsfrequenz um 80 % zeigten.



4.5 Ergebnisse der Untersuchung

Aus der Untersuchung geht hervor (s. 4.3), daß bei einer DPH-Langzeittherapie mit Serumkonzentrationen unter 8 mg/l Anfallsfreiheit erzielt werden kann. Es wird jedoch mit höherer Wahrscheinlichkeit Anfallsfreiheit mit DPH-Serumkonzentrationen über 8 mg/l erreicht.

Eine weitere Differenzierung der Wahrscheinlichkeit, mit der Anfallsfreiheit erzielt werden kann bei den verschiedenen Serumspiegelbereichen über 8 mg/l, war wegen der im therapeutischen Vorgehen begründe-

ten Abnahme der Anzahl der Kinder mit DPH-Serumkonzentrationen über 16 mg/l nicht möglich.

Aus der Abbildung 3 geht jedoch hervor, daß eine weitere Steigerung der antikonvulsiven Wirkung mit DPH-Serumspiegeln über 16 mg/l möglich erscheint.

Wie zu erwarten, war die Anzahl der Kinder, die eine Abnahme der Anfallshäufigkeit um 80% zeigten, in allen 4 Serumspiegelbereichen höher als die Zahl der Kinder, die in den entsprechenden Monaten anfallsfrei waren.

Von der Gesamtzahl der Kinder, die in den Monaten eines Serumkonzentrationsbereichs anfallsfrei wurden, bestand bei 31% Anfallsfreiheit in den Monaten mit Serumkonzentrationen unter 8 mg/l und bei 81% Anfallsfreiheit bei Serumkonzentrationen unter 16 mg/l. Dem gegenüber hatten von den Kindern, die in den Monaten eines Serumkonzentrationsbereichs eine Abnahme der Anfallsfrequenz um 80 % zeigten, 63% Serumkonzentrationen unter 8 mg/l und 97% Serumkonzentrationen unter 16 mg/l.

Je niedriger das Therapieziel gesetzt wurde, desto eher wird es also mit gleicher Wahrscheinlichkeit bereits mit DPH-Serumkonzentrationen unter 8 mg/l erreicht.

5. Untersuchung über die Beziehung zwischen DPH-Serumkonzentrationsbereich und Anfallshäufigkeit, ausgehend von individuellen Krankheits- und Therapieverläufen

Es sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheits- und Therapieverlaufs die antikonvulsive Wirkung von DPH in Abhängigkeit von verschiedenen

DPH-Serumkonzentrationen untersucht werden.

Weiterhin wurde darauf eingegangen, ob die Art der unterschiedlichen Anfälle vor Therapie oder unterschiedliche Grade cerebral-organischer Vorschädigung einen Einfluß auf die Therapierbarkeit mit DPH haben.

5.1 Population

In diesen Teil der Untersuchung gingen alle 86 in Kap. II.2 bereits klinisch beschriebene Patienten ein.

5.2 Methode

Es wurde ein T h e r a p i e z i e l definiert und dargestellt, bei welchen Kindern, mit welchen DPH-Serumkonzentrationen dieses Ziel erreicht bzw. (noch) nicht erreicht wurde.

Als Therapieziel wurde vollständige Anfallskontrolle gesetzt. Diese wurde in Anlehnung an Schmidt/Janz (27) wie folgt definiert.

Vollständige Anfallskontrolle:
Anfallsfreiheit für eine Beobachtungsdauer, die länger ist als der längste Zeitraum zwischen 2 Anfällen in den letzten 12 Monaten zuvor.

5.3 Analyse individueller Krankheits- und Therapieverläufe

An ausgesuchten Beispielen wurden Therapieverläufe einzelner Kinder dargestellt mit besonderer Berücksichtigung der Frage, ob und mit welchen DPH-Serumkonzentrationen bei den Kindern "vollständige

Anfallskontrolle" erzielt werden konnte.

1. H.G.,

ein bei Therapiebeginn 7 J. und 2 Mon. alter Junge

FA: unauffällig bezüglich Anfallsleiden

EA: perinatal: unauffällig

frühkindliche Entwicklung: regelrecht

Anfälle: Im Alter von 7 Jahren, 2 Monate vor Therapiebeginn hatte der Junge erstmals einen überwiegend tonischen Grand-mal-Anfall von ca. 1 Min. Dauer, ohne Zungenbiß oder Urinabgang. Ein 2. Anfall gleicher Symptomatologie ereignete sich 14 Tage vor Therapiebeginn.

neurologische Untersuchung: Diskrete Störung der Feinmotorik, im übrigen regelrechter Befund

weitergehende Diagnostik: Eine Röntgenaufnahme des Schädels sowie ein Echoencephalogramm ergaben Normalbefunde.

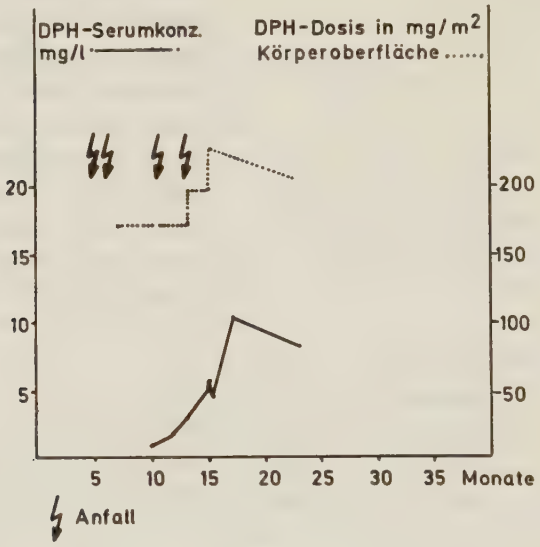
schulische Leistungen: Der Junge mußte die 1. Klasse der Hauptschule wiederholen, danach hatte er keine schulischen Schwierigkeiten mehr.

Therapieverlauf: Die Terapie wurde mit 175 mg/m^2 Körperoberfläche Zentropil^R begonnen. Unter dieser Therapie hatte H.G. nur minimale DPH-Serumkonzentrationen. Bei einem Serumspiegel von 1,0 mg/l hatte er dann einen erneuten Anfall. Die Dosis wurde auf 195 mg/m^2

Körperoberfläche erhöht. Wenige Tage nach dieser Dosiserhöhung hatte der Junge einen abortiven Anfall mit kurzfristigem Tonusverlust. Bei Serumkonzentrationen um 5 mg/l hatte er dann keinen Anfall mehr. Auf Grund des abortiven Anfalls wurde die Dosis auf 230 mg/m^2 Körperoberfläche gesteigert. Unter den daraus resultierenden DPH-Serumspiegeln zwischen 8 und 10 mg/l war der Junge weiter anfallsfrei.

Zusammenfassung: Bei diesem Jungen mit Grand-mal-Anfällen, bei dem allenfalls geringe Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung bestehen (minimale Störung der Feinmotorik), wurde das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" mit einem initialen DPH-Serumspiegel von 5 mg/l erreicht und im Verlauf auch bei einem Serumspiegel von 8 mg/l beobachtet, so daß die für diesen Jungen notwendige DPH-Serumkonzentration zwischen 5 und 8 mg/l angesetzt werden muß.

Fall 1 (H.G.), 7 Jahre, Grand-mal-Anfälle, höchstens Diskrete Hinweise auf eine Hirnschädigung.



2. H.P.,

ein bei Therapiebeginn 8 J. und 3 Mon. altes Mädchen

FA: Die Cousine der Mutter hatte eine spastische Paraparese und astatische Anfälle.

EA: perinatal: unauffällig

frühkindliche Entwicklung: regelrecht

Anfälle: Im Alter von 8 2/12 Jahren, einen Monat vor Therapiebeginn, hatte H.P. 2 Grand-mal-Anfälle von einigen Minuten Dauer. Zungenbiß oder Urinabgang wurde nicht beobachtet.

neurologische Untersuchung: unauffälliger Befund

weitergehende Diagnostik: Eine Röntgenaufnahme des Schädels war unauffällig. In der Echoencephalographie wurde zunächst der Verdacht auf einen weiteren 3. Ventrikel ohne Mittellinienverlagerung geäußert. Ein daraufhin durchgeführtes Luftencephalogramm war unauffällig. Eine Wiederholung des Echoencephalogramms konnte den Verdacht auf einen erweiterten 3. Ventrikel nicht bestätigen. Ein durchgeführtes Hirnszintigramm ergab einen Normalbefund.

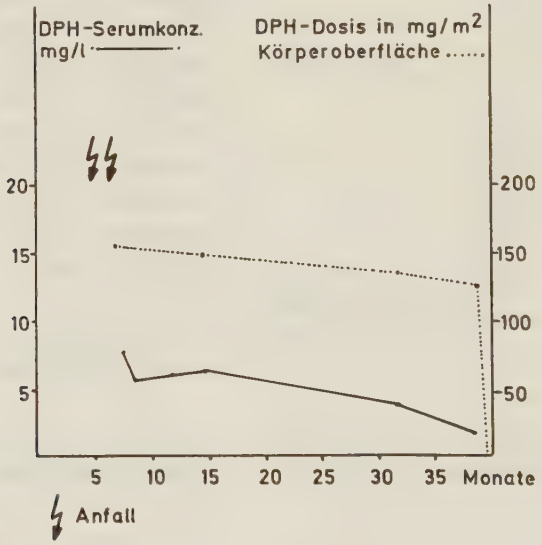
schulische Leistungen: Das Mädchen war eine ordentliche Schülerin in der Realschule.

Therapieverlauf: Die Therapie wurde mit 155 mg/m^2 Körperoberfläche Zentropil^R begonnen. Unter der daraus resultierenden DPH-Serumkonzentration von 7,5 mg/l war H.P. anfallsfrei. Im Verlauf der Therapie sank der DPH-Serumspiegel unter der durch das Wachstum relativ sinkenden Dosis. Das Mädchen war über 3 Jahre auch bei Serumspiegeln unter 5 mg/l anfallsfrei, so daß die Therapie beendet wurde.

Zusammenfassung: Bei diesem Mädchen mit Grand-mal-Anfällen, bei der kein Hinweis auf eine cerebral-organische Schädigung bestand, wurde das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" mit einer

DPH-Serumkonzentration von initial 7,5 mg/l und um 6 mg/l im ersten Jahr der Beobachtungsdauer erreicht.

Fall 2 (H.P.), 8 Jahre, Grand-mal-Anfälle, keine Hinweise auf eine Hirnschädigung.



3. R.H.,

ein bei Therapiebeginn 7 J. und 5 Mon. altes Mädchen

FA: Der Vater des Mädchens hatte symptomatische Jackson-Anfälle und verstarb an einem Hirntumor.

EA: perinatal: unauffällig
frühkindliche Entwicklung: regelrecht
Anfälle: R.H. hatte erstmals 3 Monate vor Therapiebeginn partiale Anfälle mit komplexer Symptomatologie, die bis zu einmal täglich auftraten.

neurologische Untersuchung: unauffälliger Befund

weitergehende Diagnostik: Eine Röntgenaufnahme des Schädels, ein Echoencephalogramm, sowie ein Hinszintigramm zeigten Normalbefunde.

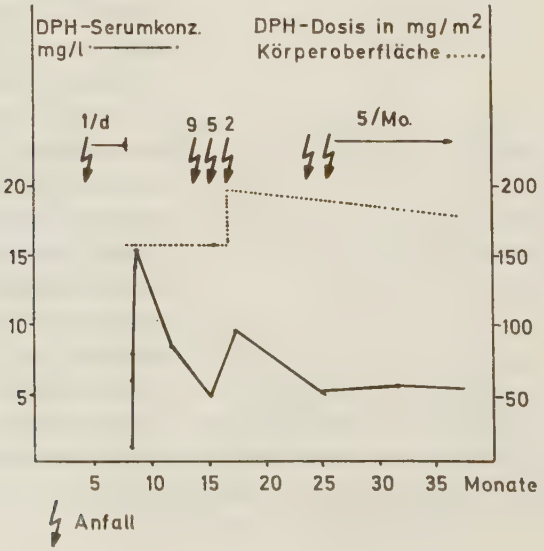
schulische Leistungen: Das Mädchen war eine mittelmäßige Schülerin in der Hauptschule.

Therapieverlauf: Die Therapie wurde mit einer Dosis von 160 mg/m^2 Körperoberfläche Zentropil^R begonnen. Daraufhin war R.H. unter einer DPH-Serumkonzentration von 16 mg/l anfallsfrei. Infolge unregelmäßiger Tabletteneinnahme sank der Serumspiegel bis auf einen Wert von 5 mg/l. Bei Serumspiegeln unter 8 mg/l hatte das Mädchen erneut gehäufte Anfälle. Daraufhin wurde die Dosis auf 200 mg/m^2 Körperoberfläche erhöht. Unter einer daraus resultierenden Serumkonzentration von 10 mg/l war das Mädchen erneut anfallsfrei. Wiedrum sank der Spiegel auf 5 mg/l und das Mädchen hatte erneut Anfälle. Trotz wiederholter Mahnung an die Eltern, auf die Tabletteneinnahme zu achten, blieb der Spiegel bei ca. 5 mg/l und die Anfälle persistierten. Eine erneute Dosiserhöhung bei dem inzwischen beachtlich gewachssenen Mädchen auf 200 mg/m^2 Körper-

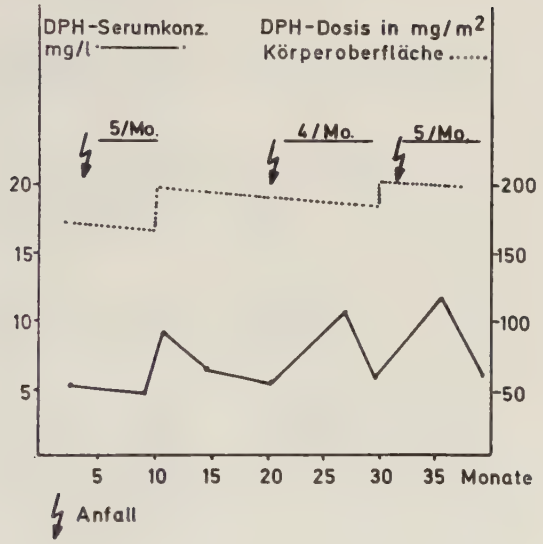
oberfläche führte zu einem DPH-Serumspiegel von 10 mg/l und Anfallsfreiheit. Erneut sank der Spiegel und es kam wieder zu Anfällen. In der Folgezeit wurde das Mädchen auch bei kurzfristigen Anhebungen der DPH-Serumspiegel auf Werte von 11 - 12 mg/l nicht mehr anfallsfrei.

Zusammenfassung: Bei diesem Mädchen mit partialen Anfällen mit komplexer Symptomatologie, bei dem kein Hinweis auf eine cerebral-organische Störung besteht, wurde das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" mit einem initialen DPH-Serumspiegel von 16 mg/l erreicht. Im Verlauf der Therapie traten jeweils dann erneut Anfälle auf, wenn die Serumkonzentration unter 8 mg/l sank.

Fall 3 (R.H.), 7 Jahre, partiale Anfälle mit komplexer Symptomatologie, keine Hinweise auf eine Hirnschädigung.



Fortsetzung Fall 3 (R.H.)



4. K.S.,

ein bei Therapiebeginn 3 J. und 3 Mon. alter Junge.

FA: Ein Bruder hatte als Kind Fieberkrämpfe.

EA: perinatal: unauffällig

frühkindliche Entwicklung: regelrecht

Anfälle: 2 Monate vor Therapiebeginn hatte K.S. einen ersten Grand-mal-Anfall, bis zum Therapiebeginn 2 weitere Anfälle von bis zu 2 Stunden Dauer.

neurologische Untersuchung: Hemiparese rechts, Artikulationsschwierigkeiten in Form einer stammelnden Sprache.

weitergehende Diagnostik: Bei der Röntgenaufnahme des

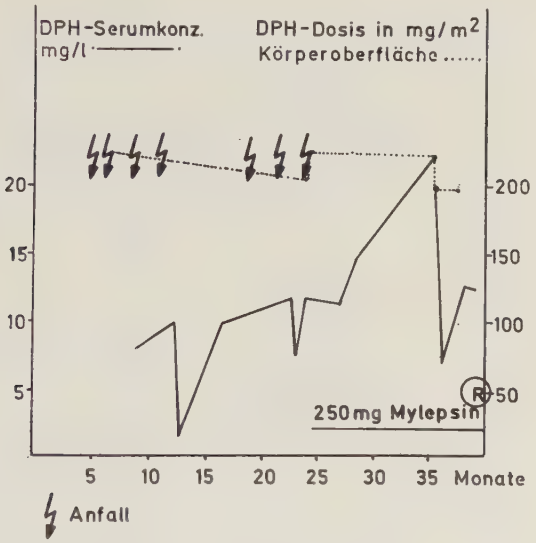
Schädels fiel eine betonte Innenzeichnung parieto occipital auf. Im CT kam ein plumpes Ventrikelsystem zur Darstellung. Im Luftencephalogramm zeigte sich ein aufgeweiteter linker Seitenventrikel. Ein Hirnszintigramm war unauffällig. Der Junge war bei einem IQ von 63 geistig minderbegabt.

schulische Leistungen: Der Junge besuchte eine Sonderschule für Lernbehinderte.

Therapieverlauf: Die Therapie wurde mit 230 mg/m^2 Körperoberfläche Phenhydan^R begonnen. Unter daraus resultierenden DPH-Serumspiegeln zwischen 10 und 12 mg/l hatte K.S. weitere Anfälle. Es wurde zusätzlich 250 mg Mylepsin^R täglich gegeben. Unter dieser Kombinationstherapie war der Junge anfallsfrei.

Zusammenfassung: Bei diesem Jungen mit Grand-mal-Anfällen, bei dem Hinweise für eine cerebral-organische Schädigung vorliegen, konnte das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" mit einer DPH-Monotherapie und Serumspiegeln zwischen 10 und 12 mg/l nicht erreicht werden. Es wurde dann unter einer Kombinationstherapie "vollständige Anfallskontrolle" erreicht.

Fall 4 (K.S.), 3 Jahre, Grand-mal-Anfälle, wahrscheinliche Hinweise auf eine Hirnschädigung.



5. G.P.,

ein bei Therapiebeginn 6 J. altes Mädchen.

FA: unauffällig bezüglich Anfallsleiden

EA: perinatal: unauffällig

frühkindliche Entwicklung: regelrecht

Im Alter von 3 Jahren hatte das Mädchen bei einem Verkehrsunfall eine Contusio cerebri erlitten mit einer Bewußtlosigkeit von 8 Tagen.

Anfälle: 3 Monate vor Therapiebeginn hatte G.P. erstmals einen Grand-mal-Anfall, der als Status verlief. Ein erneuter Anfall fand unmittelbar vor Therapiebeginn statt.

neurologische Untersuchung: diskrete spastische Hemiparese rechts bei der Untersuchung 3 Jahre nach dem Trauma.

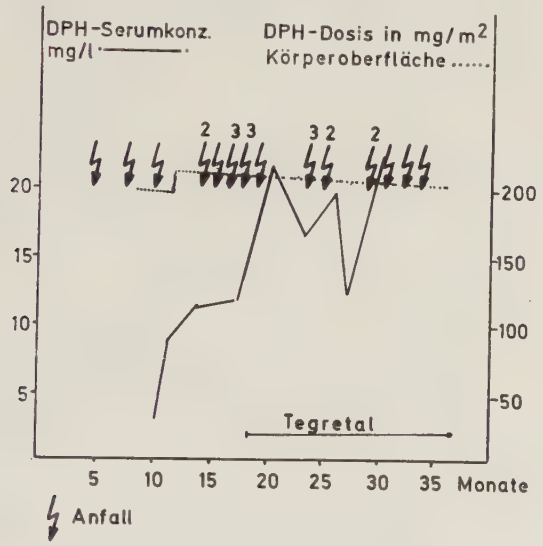
weitergehende Diagnostik: Im Schädel-CT fand sich eine linksbetonte Ventrikelerweiterung sowie zwei Zonen verminderter Dichte linkstemporal. Ein Echoencephalogramm war unauffällig.

schulische Leistungen: Das Mädchen war eine schlechte Schülerin in der Hauptschule.

Therapieverlauf: Die Therapie wurde mit 200 mg/m^2 Körperoberfläche Phenhydan^R begonnen. Unter dieser Therapie hatte G.P. auch bei einer DPH-Serumkonzentration von 12 mg/l noch Anfälle. Eine zusätzliche Tegretaltherapie führte auch unter DPH-Serumspiegeln über 20 mg/l nicht zu einer wesentlichen Abnahme der Anfallsfrequenz.

Zusammenfassung: Bei diesem Mädchen mit Grand-mal-Anfällen, bei dem Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung bestehen, konnte das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" weder unter einer DPH-Monotherapie mit Serumspiegeln von 12 mg/l, noch unter einer Kombinationstherapie mit Tegretal und DPH-Serumkonzentrationen über 20 mg/l erzielt werden.

Fall 5 (G.P.), 6 Jahre, Grand-mal-Anfälle, sichere Hinweise auf eine Hirnschädigung.



5.4 Gruppierung nach unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie.

Beobachtet man in der oben beispielhaft angegebenen Form (Kap. III. 5.3) die Therapieverläufe sämtlicher 86 untersuchter Kinder, so kann man 4 Gruppen von Kindern zusammenfassen, die in ähnlicher Weise auf eine DPH-Therapie ansprechen.

I. Eine erste Gruppe von 20 Kindern hatte während des gesamten Beobachtungszeitraums keine Periode vollständiger Anfallskontrolle, obwohl sie optimale DPH-Serumkonzentrationen über 10 mg/l hatten. (Siehe Beisp. 5, G.P. in Kap. 5.3).

Ia. Von den 20 Kindern hatten 12 Kinder neben der DPH-Therapie eine Kombinationstherapie mit einem

2. Antikonvulsivum.

Ib. Die übrigen 8 Kinder hatten ausschließlich eine DPH-Monotherapie.

II. Eine zweite Gruppe von 10 Kindern zeigte eine Periode vollständiger Anfallskontrolle unter Kombinationstherapie, während bei DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen über 10 mg/l keine vollständige Anfallskontrolle erreicht wurde. (Siehe Bsp. 4, K.S. in Kap. 5.3).

III. Eine dritte Gruppe von 22 Kindern zeigte vollständige Anfallskontrolle während einer DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen über 8 mg/l. (Siehe Bsp. 3, R.H. in Kap. 5.3).

IIIa. 15 dieser Kinder hatten während DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen unter 8 mg/l keine Periode vollständiger Anfallskontrolle.

IIIb. Die übrigen 7 Kinder hatten während des Beobachtungszeitraums keine Serumkonzentrationen unter 8 mg/.

IV. Eine vierte Gruppe von 24 Kindern zeigte während einer DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen zwischen 3 und 8 mg/l vollständige Anfallskontrolle. (Siehe Bsp. 2, H.P. in Kap. 5.3).
Teilweise hatten diese Kinder bei minimalen Serumkonzentrationen von 2 - 3 mg/l noch Anfälle. (Siehe Bsp. 1, H.G. in Kap. 5.3).

Die in diesen Gruppen nicht enthaltenen Kinder konnten keiner der 4 Gruppen eindeutig zugeordnet werden.
3 Kinder zeigten keine Periode vollständiger Anfallskontrolle, bei ihnen wurde jedoch wegen mangelnder Kooperation in Form unregelmäßiger Tabletteneinnahme niemals ein DPH-Serumspiegel über 8 mg/l erreicht. 3 weitere Kinder wurden erst nach jahrelanger Anfallsfreiheit beob-

achtet, so daß ein initialer DPH-Serumspiegel nicht bekannt war. Ebenfalls 3 Kinder hatten vor Beginn des Beobachtungszeitraums an eine Kombinationstherapie, ohne daß unter DPH-Monotherapie Anfälle aufgetreten waren. 1 Kind hatte so unregelmäßig Tabletten eingenommen, daß die abgenommenen DPH-Serumspiegel nicht verwertbar waren.

Tabelle 6: Gruppierung nach unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie

I.	Keine Periode vollständiger Anfallskontrolle unter optimalen DPH-Serumkonzentrationen		20 Kinder
	a. unter Kombinationstherapie	12 Kinder	
	b. unter Monotherapie	8 Kinder	
II.	Keine Periode vollständiger Anfallskontrolle unter optimalen Serumkonzentrationen und Monotherapie, aber vollständige Anfallskontrolle unter Kombinationstherapie		10 Kinder
III.	Vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen über 8 mg/l		22 Kinder
	a. - davon keine vollständige Anfallskontrolle bei Serumkonzentrationen unter 8 mg/l	15 Kinder	
IV.	Vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie und Serumkonzentrationen zwischen 3 und 8 mg/l		24 Kinder
		Gesamt	76 Kinder

Es zeigten also 46 Kinder (Gruppe III und IV) vollständige Anfallskontrolle unter eine DPH-Monotherapie. Bei 30 Kindern (Gruppe I und II) wurde dieses Therapieziel mit einer DPH-Monotherapie nicht erreicht.

Von den Kindern, die unter einer DPH-Monotherapie anfallsfrei waren, hatten 15 Kinder (Gruppe IIIa) noch Anfälle bei Serumkonzentrationen zwischen 3 und 8 mg/l, während 24 Kinder (Gruppe IV) bereits in diesem Serumspiegelbereich anfallsfrei waren.

Von den 22 Kindern, die unter einer DPH-Monotherapie das Therapieziel "vollständige Anfallskontrolle" nicht erreicht und dann mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden (Gruppe Ib und II) wurden 10 Kinder unter der Kombinationstherapie anfallsfrei (Gruppe II).

5.5 Beziehung zwischen Ätiologie und Therapieeffekt

Es sollte als eine Ursache für das unterschiedliche Ansprechen auf eine DPH-Therapie überprüft werden, ob eine cerebral-organische Vorschädigung einen Einfluß auf den Therapieverlauf hatte.

Von den 76 in 4 Gruppen eingeteilten Kindern (s. Kap. III. 5.4) hatten 31 Kinder, entsprechend 40%, auf Grund der Anamnese der klinischen Untersuchung, sowie der weitergehenden Diagnostik sichere oder zumindest sehr wahrscheinliche Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung (s. Kap. III. 2.)

Die Kinder, die unter einer DPH-Monotherapie keine vollständige Anfallskontrolle erreichten (Gruppe I und II), hatten in 60% Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung und somit signifikant häufiger ($x<0,01$) als die Kinder, die unter DPH-Monotherapie anfallsfrei wurden (Gruppe III u. IV). Von diesen hatten nur 28% Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7: Antikonvulsiver Effekt einer DPH-Monotherapie bei Kindern mit und ohne cerebral-organische Vorschädigung.

	cerebral-organische Vorschädigung sicher oder wahrscheinlich	keine cerebral-organische Vorschädigung	
vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie	13	33	46
keine vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie	18	12	30
	31	45	76

Test für Kontingenztafel: $x < 0{,}01$

Kinder, die unter einer DPH-Monotherapie bereits bei Serumkonzentrationen zwischen 3 und 8 mg/l vollständige Anfallskontrolle zeigten (Gruppe IV), hatten in 36% Hinweise für eine cerebral-organische Vorschädigung und somit annähernd gleichhäufig wie die Kinder, die bei DPH-Serumkonzentrationen unter 8 mg/l weiterhin Anfälle hatten, dann aber bei Serumkonzentrationen über 8 mg/l anfallsfrei wurden (Gruppe IIa). Bei 33% dieser Kinder konnten Hinweise auf eine cerebral-organische Schädigung festgestellt werden.

Tabelle 8: Hinweise auf eine cerebral-organische Vorschädigung bei Kindern, die bei verschiedenen DPH-Serumkonzentrationen Anfallskontrolle erreichten.

	cerebral-organische Vorschädigung sicher oder wahrscheinlich	keine cerebral-organische Vorschädigung	
Anfallskontrolle bei Serumkonzentrationen unter 8 mg/l	4	11	15
Anfallskontrolle bei Serumkonzentrationen über 8 mg/l	6	18	24
	10	29	39

Test für Kontingenztafel: $\chi > 0{,}90$

Vergleicht man die Kinder, die unter einer DPH-Monotherapie keine vollständige Anfallskontrolle zeigten, dann aber unter Kombinationstherapie (Gruppe II), mit den Kindern, die auch unter Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden (Gruppe Ib), so ließen sich bei dieser allerdings zahlenmäßig kleinen Gruppe keine signifikanten Unterschiede bzgl. der cerebral-organischen Vorschädigung feststellen.

5.6 Beziehung zwischen Anfallstyp und Therapieeffekt

Als eine weitere mögliche Ursache für das unterschiedliche Ansprechen auf eine DPH-Therapie sollte überprüft werden, ob die Art der Anfälle vor Therapie

einen Einfluß auf den Therapieverlauf hatte.

42 der 76 in 4 Gruppen eingeteilten Kinder, entsprechend 56%, hatten vor Therapiebeginn ausschließlich Grand-mal-Anfalle. Die übrigen 34 Kinder hatten auch oder ausschließlich partiale Anfälle vor Therapie.

Die Anzahl der Kinder, die ausschließlich Grand-mal-Anfälle vor Therapie hatten, war bei den Kindern die unter einer DPH-Monotherapie keine vollständige Anfallskontrolle zeigten (Gruppe I und II), mit 57% etwa gleich hoch wie bei den Kindern, die unter einer DPH-Monotherapie anfallsfrei wurden (Gruppe III und IV). Bei diesen hatten 54% ausschließlich Grand-mal-Anfälle vor Therapie.

Tabelle 9: Antikonvulsiver Effekt einer DPH-Monotherapie bei unterschiedlicher Anfallssymptomatologie.

	Kinder mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen	Kinder mit partialen oder kombinierten Anfällen	
vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie	25	21	46
keine vollständige Anfallskontrolle unter DPH-Monotherapie	17	13	30
	42	34	76

Test für Kontingenztafel: $x < 0{,}68$

Bei den Kindern mit vollständiger Anfallskontorlle unter einer DPH-Monotherapie ergab sich, daß dieser Effekt signifikant häufiger ($x<0,05$) schon mit niedrigen Serumkonzentrationen (3-8 mg/l) erzielt wurde, wenn die Kinder ausschließlich Grand-mal-Anfälle vor Therapie hatten. Bestanden hingegen partiale Anfälle ohne oder in Kombination mit Grand-mal-Anfällen, so waren, um den gleichen Effekt zu erzielen, häufig höhere Serumkonzentrationen (über 8 mg/l) erforderlich.

Tabelle 10: Relation zwischen Anfallssymptomatologie und zur Anfallskontrolle erforderlicher DPH-Serumkonzentration

	Kinder mit ausschließlich Grand-mal Anfällen	Kinder mit partialen oder kombinierten Anfällen	
Anfallskontrolle bei Serumkonzentrationen unter 8 mg/l	17	7	24
Anfallskontrolle bei Serumkonzentrationen über 8 mg/l	5	10	15
	22	17	39

Test für Kontingenztafel: $x<0,05$

In der zahlenmäßig kleinen Gruppe der Kinder, die unter DPH-Monotherapie nicht anfallsfrei wurden und daraufhin mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, hatten 80% der Kinder, die dann unter Kombinationstherapie anfallsfrei wurden (Gruppe II), ausschließlich Grand-mal-Anfälle, während dies nur für 50& der Kinder zutraf, die auch unter Kombinations-

therapie keine vollständige Anfallskontrolle zeigten (Gruppe Ia).

Tabelle 11: Einfluß der Anfallssymptomatologie auf die antikonvulsive Wirkung einer DPH-Kombinationstherapie.

	Kinder mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen	Kinder mit partialen oder kombinierten Anfällen	
keine Anfallskontrolle unter Kombinationstherapie	6	6	12
Anfallskontrolle unter Kombinationstherapie	8	2	10
	14	8	22

Test für Kontingenztafel: $\chi < 0{,}20$

Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Der Trend spricht aber dafür, daß von den Kindern, die auf eine DPH-Monotherapie nicht ansprechen, Kinder mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen eher unter einer Kombinationstherapie anfallsfrei werden. Der Aussagewert dieses Ergebnisses wird durch die geringe Fallzahl sowie durch die interindividuelle unterschiedliche Art und Dosis der Kombinationstherapie beeinträchtigt.

5.7 Ergebnisse der Untersuchung

Auf Grund der Beobachtung der individuellen Krankheitsverläufe konnte die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Kinder einem typischen Verlaufsmuster unter Therapie zugeordnet werden.

Die Analyse dieser Patientengruppe zeigte die Bedeutung klinischer Parameter neben Serumkonzentrationen für den Therapieerfolg:

1. Bei Vorliegen cerebral-organischer Vorschädigungen wurden mit einer DPH-Monotherapie mit als therapeutisch wirksam angegebenen Serumkonzentrationen über 10 mg/l schlechte Behandlungsergebnisse im Hinblick auf definierte anfallsfreie Perioden erzielt.

2. Das Vorliegen cerebral-organischer Vorschädigungen hatte keinen Einfluß auf die Höhe der zum Erreichen von Anfallsfreiheit notwendigen Serumkonzentrationen.

3. Der Vergleich von Kindern mit partialen Anfällen vor Therapie und Kindern mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen zeigte keinen Unterschied bezüglich des Therapieerfolgs einer DPH-Monotherapie.

4. Kinder mit partialen Anfällen benötigten meist höhere DPH-Serumkonzentrationen um anfallsfrei zu werden.

IV. DISKUSSION

1. Literatur

1.1 Der Wert von DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen in der Langzeittherapie anfallskranker Patienten

Serumkonzentrationen von Diphenylhydantoin werden inzwischen an vielen Zentren für die Behandlung von Anfallskranken routinemäßig bestimmt. Es zeigte sich, daß für DPH eine große interindividuelle Schwankungsbreite der Dosis-Serumspiegel-Relation besteht (21). Überdies war festzustellen, daß die Dosis-Serumspiegel-Relation auch intraindividuell bei Dosisänderungen nicht Linear verläuft (21).

Da Phenytoin eine nur geringe therapeutische Breite besitzt, ist der Wert der DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen für die Therapieplanung und die Kontrolle des Therapieverlaufs unbestritten. Insbesondere kann mit dieser Methode eine unregelmäßige Tabletteneinnahme erfaßt werden, die, wenn sie nicht erkannt wird, zu unnötigen Dosissteigerungen mit der Gefahr toxischer Nebenwirkungen führt.

Der toxische Bereich von DPH wird in der Literatur bei Serumkonzentrationen ab 20 - 25 mg/l angegeben, wobei Intoxikationserscheinungen bereits bei Serumspiegeln unter 20 mg/l beschrieben sind (3). Diese toxischen Nebenwirkungen können sich unter anderem in atypischen oder diskreten Symptomen wie gehäuften kleinen Anfällen oder leichten psychischen Veränderungen äußern, die gerade im Kindesalter oft schwer zu identifizieren sind. Ihre Erkennung wird durch DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen erleichtert (22).

Aus der Tatsache, daß die intraindividuelle Dosis-Serumkonzentrations-Relation für DPH nicht linear ist,

ergibt sich der Wert der Serumkonzentrationsbestimmungen für die Therapieplanung im Kindesalter. Bei Kindern werden im Laufe des Wachstums häufig Dosiskorrekturen notwendig.

1.2 Angaben über den therapeutischen Bereich von DPH

Während der therapeutische Bereich von DPH nach oben durch das gehäufte Auftreten von Intoxikationserscheinungen bei Konzentrationen über 20 mg/l klar begrenzt ist, bestehen in der Literatur unterschiedliche Angaben über die Abgrenzung des therapeutischen Bereichs nach unten. Hierbei werden die methodischen Schwierigkeiten deutlich, DPH-Serumspiegel mit Anfallskontrolle zu korrelieren. Das einzige korrekte Vorgehen scheint Lund in seiner prospektiv angelegten Studie angewandt zu haben, indem er 32 ambulante Patienten jeweils ein Jahr auf ein bestimmtes DPH-Serumkonzentrationsniveau einstellte und während dieses Jahres die Anfallshäufigkeit betrachtete (16) (s. auch S. 2). Ein solches Vorgehen wäre bei einem kindlichen Patientenkollektiv nicht vertretbar und ist aus der Literatur auch nicht bekannt. Das Ergebnis dieser prospektiven Studie von Lund besagt, daß mit steigenden DPH-Serumkonzentrationen die Anfallshäufigkeit abnimmt und daß diese Abnahme der Anfallshäufigkeit besonders deutlich wird, wenn die Serumkonzentration über 10 mg/l gesteigert wird. Die Schlußfolgerung, den therapeutischen DPH-Serumspiegelbereich ab 10 mg/l anzusetzen, erscheint nicht unbedingt zwingend, da auch in der Studie von Lund Patienten im ersten Jahr der Studie, daß heißt mit Serumkonzentrationen unter 10 mg/l, anfallsfrei waren.

Alle übrigen vorliegenden Arbeiten über die Relation von DPH-Serumspiegeln und Anfallskontrolle sind retrospektiv angelegt. Sie bestätigen jedoch an unterschiedlichen Patientenkollektiven zum überwiegenden

Teil das von Lund erhobene Ergebnis, daß für ein Gesamtkollektiv die Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erzielen, mit steigenden DPH-Serumkonzentrationen zunimmt.

Allen Arbeiten ist zu entnehmen, ohne daß jeweils speziell darauf hingewiesen wurde, daß eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten bereits bei Serumkonzentrationen unter 10 mg/l anfallsfrei war.

Eine Begrenzung des therapeutischen Bereichs ab 10 mg/l bedeutet also für eine Reihe von Patienten eine überhöhte Therapie, verbunden mit einem nicht notwendig erhöhten Risiko des Auftretens von Intoxikationserscheinungen. Es ist bislang keine Arbeit bekannt, die untersucht, welche Patienten mit relativ niedrigen DPH-Serumkonzentrationen zufriedenstellend eingestellt werden können. Einen Hinweis gibt die Arbeit von Schmidt und Janz (27):

Die zum Erreichen von Anfallsfreiheit notwendigen DPH-Serumkonzentrationen sind höher als die Konzentrationen, die notwendig sind, um ein einmal erreichtes Therapieziel zu unterhalten. Dies deckt sich mit der Tatsache, daß bei Patienten, die unter Therapie jahrelang anfallsfrei waren, häufig die Therapie abgesetzt werden kann, ohne daß erneut Anfälle auftreten. Es liegt die Vermutung nahe, obwohl in den einzelnen Arbeiten nicht speziell darauf hingewiesen wurde, daß ein Teil der unter relativ niedrigen DPH-Serumspiegeln anfallsfreien Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung bereits einige Zeit unter Therapie anfallsfrei waren.

Diese Erklärung ist jedoch nicht ausreichend, da auch bei Untersuchungen an nicht vorbehandelten Patienten (z.B. Reynolds u.a.(8) oder Schmidt und Janz (27))

einige Patienten mit DPH-Serumspiegeln unter 10 mg/l anfallsfrei wurden.

2. Eigene Untersuchungen

2.1 Der therapeutische Bereich von Phenytoin

47 nicht vorbehandelte Kinder unter einer Monotherapie, wurden ohne Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs daraufhin untersucht, unter welchen DPH-Serumkonzentrationen Anfallsfreihiet bzw. eine Reduktion der Anfallsfrequenz bestand. Für das Gesamtkollektiv konnte das in der Literatur beschriebene Ergebnis bestätigt werden, daß die Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erreichen, mit steigenden DPH-Serumkonzentrationen zunimmt. 20% der untersuchten Kinder waren bereits bei DPH-Serumkonzentrationen unter 8 mg/l anfallsfrei. Dieser Prozentsatz geht bei kritischer Durchsicht der Literatur indirekt auch aus anderen Arbeiten hervor (s. (4), (8), (16), (23)).

Daraus muß gefolgert werden, daß ein allgemeingültiger "therapeutischer" Serumkonzentrationsbereich für DPH, etwa ab 10 mg/l, nicht aufgestellt werden sollte, sondern für jeden Patienten die individuelle notwendige DPH-Serumkonzentration angestrebt werden sollte.

2.2 Bedeutung klinischer Parameter neben Serumkonzentrationen auf die Anfallskontrolle unter DPH-Therapie

Um die Bedeutung klinischer Parameter für das Ansprechen auf eine DPH-Therapie zu untersuchen, wurden sämtliche 86 Kinder unter Berücksichtigung des individuellen Krankheits- und Therapieverlaufs untersucht und einzeln dokumentiert.

2.2.1 Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf eine DPH-Therapie

In verschiedenen Arbeiten wurde über die Bedeutung der Schwere einer Epilepsie für das Ansprechen auf eine DPH-Therapie berichtet (s. 22, 24). Patienten, die gehäuft Anfälle vor Therapie hatten, sprechen schlechter auf eine DPH-Monotherapie an und benötigen zum Erreichen von Anfallsfreiheit in der Regel höhere Serumkonzentrationen. Die Tatsache, daß gehäufte Anfälle das Ansprechen auf die Therapie erschweren, konnte an Einzelbeispielen nachvollzogen werden. Die Dokumentation des Therapieverlaufs im Fall 3 (R.H. S. 30) zeigt, daß bei der Patientin am Beginn der Erkrankung mit Serumkonzentrationen über 8 mg/l Anfallsfreiheit erzielt werden konnte. Nach wiederholten Perioden erneuter Anfälle, bedingt durch einen Abfall der Serumkonzentration, konnte dann auch mit Serumkonzentrationen über 12 mg/l keine Anfallsfreiheit mehr erreicht werden.

Ein weiterer Parameter für die Schwere der Erkrankung ist der Nachweis einer cerebral-organischen Vorschädigung. Auf Grund des Studiums der individuellen Therapieverläufe konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß Kinder mit cerebral-organischer Vorschädigung signifikant schlechter auf eine DPH-Monotherapie ansprechen. Überraschender Weise waren die zum Erreichen von Anfallsfreiheit notwendigen DPH-Serumkonzentrationen bei Kindern mit cerebraler Vorschädigung, wenn sie unter einer Monotherapie anfallsfrei wurden, nicht höher als bei Kindern ohne cerebrale Vorschädigung. Eine weitere Präzisierung der Kathegorie "cerebrale Vorschädigung", die eine Erklärung für die Tatsache geben könnte, konnte bei der vorliegenden retrospektiven Untersuchung und im Hinblick auf die Fallzahl nicht geleistet werden.

2.2.2 Beziehung zwischen dem Anfallstyp und dem Ansprechen auf eine DPH-Therapie

Es konnte gezeigt werden, daß Kinder mit partialen Anfällen unter einer DPH-Monotherapie gleichhäufig anfallsfrei wurden, wie Kinder mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen. Allerdings benötigten die Kinder mit partialen Anfällen signifikant ($x<0,05$) höhere Serumkonzentrationen. Dieses Ergebnis ist in der Literatur bislang nicht beschrieben worden. Es gibt nur wenige und zudem widersprüchliche Angaben. Norell u.a. (22) berichteten auf Grund ihrer Untersuchung darüber, daß Patienten mit partialen Anfällen schlechter auf eine DPH-Monotherapie ansprechen. Schmid/Janz (24) berichteten auf Grund von Beobachtungen einer relativ kleinen Patientenzahl (15 Pat.) darüber, daß die zum Erreichen von Anfallsfreiheit notwendigen initialen DPH-Serumkonzentrationen unabhängig vom Anfallstyp seien.

3. Konsequenzen für die Therapieführung

Aus den Untersuchungen ergeben sich Konsequenzen für die Therapieführung bei anfallskranken Kindern mit Diphenylhydantoin. Zum einen konnte die Notwendigkeit einer individuellen Therapieplanung mit der Ermittlung der individuell notwendigen DPH-Serumkonzentration für jedes einzelne Kind unterstrichen werden. Ein wesentlicher Faktor ist dabei die angestrebte Sicherheit der Therapie sowohl in Bezug auf die antikonvulsive Wirkung, als auch in Bezug auf Intoxikationserscheinungen. So konnte in der vorhandenen Arbeit gezeigt werden, daß eine klinisch relevante Abnahme der Anfallsfrequenz um 80% bei über 50% der Kinder bereits mit Serumkonzentrationen unter 8 mg/l erzielt werden konnte. Dabei zeigte sich, daß der Unterschied zwischen niedrigen und hohen DPH-Serumspiegeln hinsichtlich ihres thera-

peutischen Erfolges geringer wird, wenn als Therapieziel nicht Anfallsfreiheit sondern deutliche Abnahme der Anfallshäufigkeit angestrebt wird. Sollen also im Einzelfall Nebenwirkungen sowie Intoxikationserscheinungen möglichst vermieden werden, selbst auf die Gefahr hin, daß vereinzelt Anfälle auftreten, sollten Serumspiegel um 8 mg/l angestrebt werden.

Ein weiterer wesentlicher Punkt für die Therapieplanung ist die Beziehung der zur Anfallskontrolle notwendigen DPH-Serumkonzentrationen zum Anfallstyp. So muß bei Kindern mit partialen Anfällen mit höheren notwendigen DPH-Serumkonzentrationen gerechnet werden, als bei Kindern mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen. Bei letzteren kann, wenn keine Hinweise auf eine cerebrale Vorschädigung bestehen, initial eine Serumkonzentration unter 8 mg/l angestrebt werden.

Überdies sollte bei der Therapieführung berücksichtigt werden, daß Kinder mit cerebraler Vorschädigung schlechter auf eine DPH-Monotherapie ansprechen, so daß häufig eine Kombinationstherapie notwendig wird.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde retrospektiv der Kranheits- und Therapieverlauf von 86 ambulanten anfallskranken Kindern analysiert, die in der Zeit von Mitte 1972 bis Mitte 1978 mit Phenytoin behandelt wurden. Es wurden dabei nur Kinder berücksichtigt, bei denen innerhalb von mindestens 12 Monaten mindestens 3 DPH-Serumkonzentrationen bestimmt wurden. Es interessierte vor allem die Frage der antikonvulsiven Wirkung von Phenytoin in Relation zur Serumkonzentration.

Ergebnisse:

A. 47 nicht vorbehandelte Kinder unter einer DPH-Monotherapie wurden ohne Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs untersucht:

1. Für das Gesamtkollektiv konnte gezeigt werden, daß die antikonvulsive Wirkung von DPH mit steigenden Serumkonzentrationen zunimmt.

2. Ca. 20% der Kinder mit Serumkonzentrationen unter 8 mg/l wurden anfallsfrei, so daß eine Begrenzung des therapeutischen Bereichs von DPH, etwa ab 10 mg/l, nicht gerechtfertigt ist.

   Für jedes Kind muß eine individuelle notwendige Serumkonzentration ermittelt werden. Dieses Ergebnis konnte bei kritischer Betrachtung in der Literatur bestätigt werden.

B. Die Analyse der individuellen Krankheits- und Therapieverläufe sämtlicher 86 Kinder zeigte die Bedeutung klinischer Parameter neben Serumkonzentrationsbestimmungen für den Therapieerfolg.

1. Kinder mit Hinweisen auf eine cerebral-organische Vorschädigung sprachen auf eine DPH-Monotherapie schlechter an als Kinder, bei denen solche Hinweise fehlten.

2. Kinder mit partialen Anfällen benötigten in der Regel höhere DPH-Serumkonzentrationen um anfallsfrei zu werden, als Kinder mit ausschließlich Grand-mal-Anfällen.

LITERATUR

(1) Atkinson A.J.; Individualisation of Anticonvulsant Therapy; Medical Clinic of North America 58 1037 - 1049 (1974)

(2) Avanzini u.a.; Clinical-, EEG- and Neuroradiological Findings in Epileptic Patients who are Difficult to Contorl; in Gardner-Thorpe; Antiepileptic Drug Monitoring Pitman Medical, Kent 1977

(3) Besch W.; Diphenylhydantoin - Intoxikation im Kindesalter; Dissertation Tübingen 1980

(4) Borofsky L.G.; Louis S.; Kutt H.; Diphenylhydantoin in Children, Pharmacology and efficacy; Neurology 23 967 - 972 (1973)

(5) Buchthal F.; Svensmark O.; Schiller P.J.; Clinical and elektroencephalographic correlations with serum levels of phenylhydantoin Arch Neurol 2 624 - 630 (1960)

(6) Brügmann G.; Freies und eiweißgebundenes Phenytoin im Plasma - Analyseverfahren für Plasma, Plasmawasser u. Serum und ihre klinische Anwendung; Habilitationsschrift Tübingen 1981

(7) Buchthal F.; Lennox-Buchthal A.A.; Diphenylhydantoin, Relation of Anticonvulsant Effect to Concentration in Serum; in Woodbury D.M.; Penry J.K.; Schmidt R.P.; Antiepilptic Drugs; New York: Raven Press 1972; 193 - 210

(8) Chadwick D.; Vydelingum L.; Galbraith H.; Reynolds E.H.; The Value of Serum Phenytoin Levels in New Referrals with Epilepsy. One Drug in the Treatment of Epilepsy;in Gardner-Thorpe; Antiepilepsie Drug Monitoring Pitman Medical; Kent 1977

(9) Deonna Th.; de Crousaz G.; Magrini G.; Bechtel P.; Schelling J.L.; Concentration plasmatique de phénytoine chez les épileptiques - intérêt pour le clinicien; Schweiz. med. Wschr. 105 936 - 941 (1975) in der Übersetzung von Frau Dr. med. Sigrid Flade

(10) Gastaut H.; Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures; Epilepsia 11 102 - 133 (1970)

(11) Gauchel F.D.; Lehr H.J.; Gauchel G.; von Harnack G.-A.; Diphenylhydantoin bei Kindern Dtsch. med. Wschr. 98 1391 - 1396 (1073)

(12) Haerer A.F.; Grace J.B.; Studies of Anticonvulsant Levels in Epileptics; Acta Neurol. Skandinav. 45 13 - 31 (1969)

(13) Hirschmann J.; Die Kontrolle der Diphenylhydantoin-Dosierung bei Anfallsleiden durch Bestimmung der Serumspiegel; Med. Welt 20 705 - 710 (1969)

(14) Kutt H.; Penry K.; Usefulness of Blood Levels of Antileptic Drugs; Arch. Neurol. 31 283 - 288 (1974)

(15) Kutt H.; Diphenylhydantoin. Relation of Plasma Levels to Clinical Control. in Woodbury D.M. u.a. Antiepileptic Drugs (s.o.)

(16) Lund L.; Anticonvulsant Effect of Diphenylhydantoin Relative to Plasma Levels. A Prospective Three-Year Study in Ambulant Patients with Generalized Epileptic Seizures Arch. Neurol. 31 289 - 294 (1974)

(17) Lund L.; Effects of Phenytoin in Patients with Epilepsy in Relation to its Concentration in Plasma; in Davis D.S.; Prichard B.N.S. (eds) Biological Effects of Drugs in Relation to Their Plasma Concentrations; London: Macmillan Co. 1973 227 - 238

(18) Matthes A.; Epilepsie Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1977

(19) Merlis J.; Proposal for an international Classification of the epilepsies; Epilepsia 11 114 - 119 (1970)

(20) Müller-Stüler M.; Diphenylhydantoin-Bestimmung im Serum während antiepileptischer Therapie; Nervenarzt 47 244 - 247 (1976)

(21) Nolte R.;
Brügmann G.;
Besch W.;
Antiepileptische Therapie mit Diphenylhydantoin unter Serumspiegelkontrolle im Kindesalter; Bibliotheca Psychiatrica 151 43 - 48 (1975)

(22) Nolte R.;
Brügmann G.;
Probleme bei der Antikonvulsiven Therapie mit DPH im Kindesalter. Referat auf dem Schwerpunkt Kolloquium Klinische Pharmakologie 1975 Mayschoss Ahr

(23) Norell E.;
Lilienberg G.;
Gamstorp J.;
Systematic Determination of the Serum Phenytoin Level as an Aid in the Management of children with Epilepsy; Europ. Neurol. 13 232 - 244 (1975)

(24) Reynolds E.H.;
Galbreuth A.W.;
Chadwick D.;
Della pontas C.;
Vydelingum L.;
Phenytoin Monotherapie for Epilepsy: A Long-Term Prospective Study Assisted by serum level Monitoring in Previously untreated Patients Epilepsia 22 475 - 488 (1981)

(25) Schmidt D.;
Behandlung der Epilepsien Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1981

(26) Schmidt D.;
Die Behandlung der Epilepsien mit Hilfe der Blutspiegelbestimmungen von Antiepileptika; Nervenarzt 48 183 - 196 (1977)

(27) Schmidt D.;
Janz D.;
Therapeutic Plasma Concentrations of Phenytoin and Phenobarbitone; in Gardner-Thorpe u.a. Antiepileptic Drug Monitoring (s.o.)

(28) Travens R.D.;
Reynolds E.H.;
Gallagher B.B.;
Variation in Response to Anticonvulsants in a Group of Epileptic Patients;
Arch. Neurol. 27 29 - 33 (1972)

(29) Weinmann H.M.;
Einteilung der Epilepsien und der Absencen nach der Internationalen Klassifikation.
Epilepsie-Behandlungsgrundsätze und spez. Therapie mit Ergenyl
Kolloquium in München Mai 1973

(30) Windorfer jr. A.;
Serumkonzentrationsmessungen antiepileptischer Medikamente bei der antikonvulsiven Therapie;
Therapiewoche 26 6506 - 6512 (1976)

Lebenslauf:

Am 21. August 1954 wurde ich, Hermann Michael Droste, als Sohn des Hermann Droste, Bauingenieur, und der Paula Droste, geborene Bley, Hausfrau, in Obernzell bei Passau geboren. Von 1961 bis 1965 besuchte ich die "Dionysius - Grundschule" in Krefeld. Ab 1965 besuchte ich 9 Schuljahre das "Alte Gymnasium" in Bremen und legte am 18. Mai 1973 das Abitur ab. Im Sommersemester 1974 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen auf. Nach 12 Semestern legte ich am 18. April 1980 das Staatsexamen ab. Ab 1. Juli 1980 arbeitete ich als Wissenschaftlicher Angestellter an der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen.

1976 heiratete ich meine Frau Regina, geborene Hohendorf, und in den Jahren 1977, 1979 sowie 1981 wurden unsere drei Söhne Stephan, Matthias und Rainer geboren.